

Aus dem Laboratory for Pulmonary Research, Department of Pathology,
McGill University, Montreal (Kanada)
Direktor: Professor Dr. W. M. Thurlbeck

MORPHOLOGISCHE VERÄNDERUNGEN DER KLEINEN LUFTWEGE
BEIM EMPHYSEM

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Annerose Schleusener geb. Teschner

aus Berlin

1968



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550823_0093

Aus dem Laboratory for Pulmonary Research, Department of Pathology,
McGill University, Montreal (Kanada)

Direktor: Prof. Dr. W. M. Thurlbeck

Morphologische Veränderungen der kleinen Luftwege
beim Emphysem

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
S c h l e u s e n e r , Annerose geb. Teschner
aus Berlin

Dekan: Prof. Dr. med. Hans Heinz Naumann

Referent: Prof. Dr. med. Wilhelm Maßhoff

Korreferent: Prof. Dr. med. Max Schwab



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 28.10.1968

Einleitung:

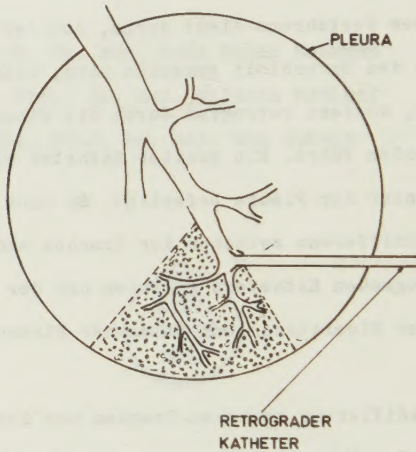
Durch die von Macklem und Mead¹⁶⁾ entwickelte Methode des retrograden Katheters war es möglich, den Widerstand der Bronchien und Bronchiolen getrennt voneinander zu messen. Diese Methode wurde erfolgreich sowohl an isolierten Lungen verschiedener Spezies, als auch an lebenden, anästhesierten Katzen und Hunden angewandt. Der Vorteil dieses Verfahrens liegt darin, daß der Katheter, mit dem der Druck in den Bronchioli gemessen wird, nicht die zentralen Luftwege verlegt, sondern retrograd durch die Pleura und das Parenchym nach außen führt. Ein zweiter Katheter wird mit seiner Öffnung direkt unter der Pleura befestigt. So kann

- 1) die Druckdifferenz zwischen der Trachea und der Öffnung des retrograden Katheters gemessen und der Widerstand (zentraler Widerstand) bei bekannter Strömung errechnet werden,
- 2) die Druckdifferenz zwischen Trachea und der Öffnung des subpleuralen Katheters gemessen und der Widerstand bei bekannter Strömung errechnet werden (Gesamtwiderstand),
- 3) der periphere Widerstand als Differenz zwischen dem Gesamtwiderstand und dem zentralen Widerstand errechnet werden und repräsentiert in diesem Falle den Widerstand der Bronchioli kleiner als 2 mm im Durchmesser und der Bronchioli respiratorii.

Hogg et al.¹¹⁾ untersuchten auf diese Weise normale und emphysematöse Lungen und fanden, daß in normalen Lungen der Hauptanteil des Widerstandes in den Bronchien zu messen ist. Der periphere Widerstand der Bronchioli und der Bronchioli respiratorii ist mit

etwa 25 % des Gesamtwiderstandes relativ gering. Bei Lungen mit Emphysem fand sich eine Erhöhung des peripheren Widerstandes auf das 4-40fache des Normalen. Der zentrale Widerstand war nur in einigen Fällen und dann auch nur gering vergrößert.

Abb. 1:



Schematische Darstellung der Lage des retrograden Katheters¹⁶⁾

Es ist das Ziel dieser Arbeit, mit Mitteln der Morphologie eine Erklärung für den erhöhten peripheren Widerstand bei Lungen mit starkem Emphysem zu finden.

Methode:

Die Lungen von vier Patienten mit schwerem Emphysem und von fünf Patienten, die entweder durch Unfall oder durch nicht pulmonale Erkrankungen zu Tode gekommen waren (siehe Tabelle 1), wurden in der Regel 5-10 Stunden post mortem im Sektionssaal herauspräpariert. Der Widerstand der Luftwege $\angle$ 2 mm Durchmesser (peripherer Widerstand) wurde gemessen. Dann wurden die Lungen mit einem konstanten Druck von 25 cm Formalin für 18 Stunden in einem Formalintank fixiert.⁹⁾ Um die Ausdehnung und den Schweregrad des Emphysems zu messen, wurden die Lungen in sagittale Scheiben von 1-1,5 cm Dicke geschnitten. Die laterale Scheibe wurde mit Bariumsulfat imprägniert¹⁰⁾ und unter dem Sektionsmikroskop untersucht. Nach einer leicht modifizierten Methode des von Dunnill⁶⁾ angegebenen Verfahrens wurde die Ausdehnung des Emphysems quantitativ gemessen. Über die Schnittfläche der Lunge, die mit Wasser bedeckt war, wurde ein Raster gelegt, in dem in gleichen Abständen von 1 cm Löcher von 1 mm Durchmesser verteilt waren. Durch das Sektionsmikroskop wurde das Gewebe direkt unterhalb des Loches betrachtet und nach folgenden Merkmalen eingeteilt:⁴⁾

Normales Parenchym

centrilobuläres Emphysem

panlobuläres Emphysem

kein Parenchym

Diese Nomenklatur entspricht den Vorschlägen des Ciba Guest Symposium. Centrilobuläres Emphysem wird definiert als: Destruktion der Wände der Lufträume, wobei selektiv die Bronchioli respiratorii betroffen sind. Panlobuläres Emphysem ist: Destruktion der Wände von Lufträumen ohne

selektiven Befall bestimmter Abschnitte. Centrilobuläres und panlobuläres Emphysem wurden meistens gemeinsam in einer Lunge gefunden und als gemischtes Emphysem beschrieben. Die geringe Größe des Loches läßt jedes Mal nur die Beurteilung einer kleinen Fläche zu. Die Möglichkeit, daß mehrere der angegebenen Merkmale unter einem Loch erscheinen, ist daher gering. Trat dieser Fall dennoch ein, entschied man sich für das vorherrschende Merkmal. Die Ausdehnung des Emphysems wurde entsprechend dem prozentualen Anteil des erkrankten Parenchyms angegeben.

Der Versuch einer qualitativen Bestimmung wurde mit dem Thurlbeck-Index²²⁾ unternommen. Die Schnittfläche der Lunge wurde in zehn Zonen eingeteilt und in jeder einzelnen das Emphysem wie folgt befunden:

nicht vorhanden (0)

mild (1 = weniger als 25 % des Parenchyms ist emphysematös verändert)

mäßig (2 = 25-50 % des Parenchyms ist emphysematös verändert)

schwer (3 = $\geq$ 50 % des Parenchyms ist emphysematös verändert)

Eine qualitative Unterscheidung von Grad 0 bis Grad 30 ist dadurch möglich, daß die Felder, mit dem Schweregrad multipliziert, miteinander addiert werden.

Der Vollständigkeit halber wurde an histologischen Schnitten der Reid-Index¹⁸⁾ errechnet, der eine Methode zur Bestimmung der chronischen Bronchitis darstellt.

Der Reid-Index wird als Verhältnis der Dicke der Drüsen zu der Wandstärke der Bronchien angegeben. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind in Tabelle 2 zusammengefaßt.

Für die eigentlichen morphologischen Messungen entnahmen wir sechs histologische Schnitte aus der lateralen Lungenscheibe:

Aus dem Oberlappen 2 Dreiecke von jeweils $2,97 \text{ cm}^2$,
aus dem Mittellappen bzw. der Lingula ein quadratisches
Areal von $3,98 \text{ cm}^2$, und
vom unteren Lungenlappen 3 Areale von jeweils $5,96 \text{ cm}^2$.

An diesen Schnitten wurde die durchschnittliche Größe (MLI) und die Gesamtoberfläche der Alveolen bestimmt^{25) 23)} (ISA). Beide Methoden werden verwandt, um den Schweregrad des Emphysems zu beurteilen. Die Schnitte wurden mit einem Leitz-Projektionsmikroskop betrachtet. Alle Bronchioli, d.h. die Luftwege, die weder Knorpel, Drüsen oder Alveolen in den Wänden hatten, wurden gezählt und ihre Durchmesser bestimmt. Meist waren die Bronchioli schräg geschnitten und die Lumina erschienen als Ellipsen. Der kleinere Diameter wurde als repräsentativ für die Größe des Bronchiolus angesehen, der größere auf die schräge Schnittfläche zurückgeführt. Es wurde angenommen, daß sich bei einem transpulmonalen Druck von 25 cm Formalin alle Luftwege kreisrund öffnen würden, solange kein zentraler kompletter Verschluß sie daran hindern würde. Zweifellos besteht die Möglichkeit, daß auch der kleine Durchmesser durch eine schräge Schnittführung künstlich vergrößert worden ist. Da das aber bei normalen und emphysematösen Lungen gleichermaßen vorkommen kann, spielt diese Fehlerquelle statistisch keine Rolle. Da bei den physiologischen Messungen die Katheteröffnung in Bronchioli von etwa 2 mm Durchmesser lag, wurde der Widerstand der Luftwege distal davon gemessen. Für die morphologischen Untersuchungen wurden daher nur Bronchioli $\geq 2 \text{ mm}$ im Durchmesser berücksichtigt. Bronchioli respiratorii wurden nur zahlenmäßig erfaßt, ihre Durchmesser nicht bestimmt.

Die Zahl der Alveolenwände, die an jeden Bronchiolus stoßen, wurde gezählt (alveolar attachment), der Umfang eines jeden Bronchiolus mit einem Perimeter gemessen, und die Zahl der Alveolenwände pro mm Umfang errechnet. Ferner wurden Zeichen akuter und chronischer Entzündung notiert und vermerkt, wenn ein Bronchiolus Schleim enthielt. Da es in einigen Fällen schwierig war, zwischen Mucus und anderen Substanzen zu unterscheiden, wurden Mucicarmin- und Mallory's PTAH-Färbungen angefertigt. Als ein wesentliches Kriterium für chronische Entzündungen wurde die Verdickung des peribronchiolären Gewebes angesehen. Die Größe des Lumens, exklusive Epithel, und der Flächeninhalt des peribronchiolären Gewebes wurden planimetrisch gemessen und das Verhältnis Areal des Lumens/Areal der Wand errechnet.

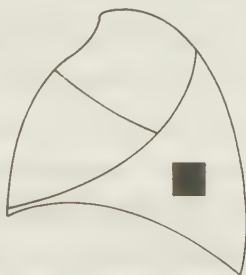
Ergebnisse:

Die fünf normalen Lungen enthielten durchschnittlich je 46,5 Bronchioli pro konstanter Fläche von $55,6 \text{ cm}^2$, die vier emphysematösen 21,25.

Wie Tabelle 1 zeigt, hatten die Lungen der einzelnen Patienten ein sehr unterschiedliches Volumen. Darüber hinaus variierten Alter und Größe der Individuen stark. Entnahm man der lateralen Lungenscheibe in jedem Fall ein gleich großes Areal (siehe Abb. 2), so mußte dies bei verschiedenen Lungenvolumina einen verschieden großen Prozentsatz der gesamten Fläche ausmachen.

Abb. 2:

Entnimmt man der lateralen Lungenscheibe in allen Fällen ein gleich großes Areal, so muß dieses bei unterschiedlichen Lungenvolumina einen verschiedenen Prozentsatz der gesamten Fläche ausmachen.



Um die Ergebnisse dennoch miteinander vergleichen zu können, mußten wir sie für ein einheitliches Volumen korrigieren.

Faktor zur Korrektur der Ergebnisse unterschiedlicher Volumina für das individuelle, aus Körpergröße und Alter errechnete Lungenvolumen:

$$F = \left(\frac{TLVi}{TLVs} \right)^{2/3} \quad (25)$$

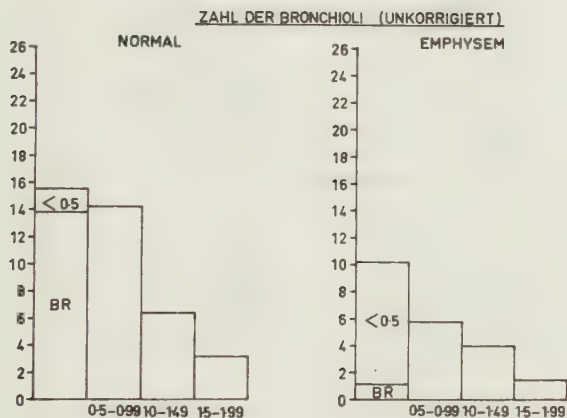
TLVi = tatsächliches Lungenvolumen, dessen Größe durch Wasser-
verdrängung gemessen worden ist.

TLVs = wurde aus der TLC nach Körpergröße und Alter bestimmt³⁾ und
12 % addiert für den Anteil des Gewebes.²⁵⁾

Darüber hinaus wurden die Ergebnisse für ein Lungenvolumen von 5 l
korrigiert nach der Formel:

$$F = \left(\frac{TLVi}{5000} \right)^{2/3}$$

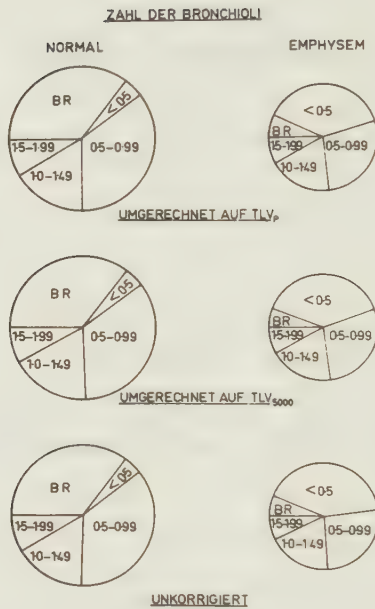
Gruppiert man die Bronchioli nach ihrer Größe, bekommt man die
Verteilung der Abb. 3. Der Unterschied in der Gesamtzahl der Bron-
chioli pro Fall ist statistisch signifikant ($p \leq 0,005$). Im
Emphysem sind die Bronchioli respiratorii (BR) zahlenmäßig gerin-
ger ($p \leq 0,001$), die Bronchioli terminales $\leq 0,5$ mm Durchmesser
dagegen nicht signifikant vermehrt ($0,1 \leq p \leq 0,05$). Die Bronchioli
von 0,5-0,99 mm Durchmesser sind signifikant vermindert ($p \leq 0,05$),
die Zahl der größeren Bronchioli hingegen nicht. Vergleicht man die
Zahl der nicht Alveolen tragenden Bronchioli (NRB) miteinander,
dann erreicht der Unterschied zwischen normalen und emphysematösen
Lungen nicht den Grad statistischer Signifikanz ($0,2 \leq p \leq 0,05$).



Zahl der Bronchioli $\angle$ 2 mm im Durchmesser nach Größe geordnet. Bronchioli terminales $\angle$ 0,5 mm wurden mit den Bronchioli respiratorii in eine Kolumne gezeichnet, da die Möglichkeit besteht, daß in einigen Fällen keine Alveoli getroffen wurden und sie daher fälschlicherweise als Bronchioli terminales imponierten.

In Abb. 4 ist die Gesamtzahl der Bronchioli durch die Größe der Kreise angegeben, die Sektoren repräsentieren den Anteil der Bronchioli verschiedener Größe. Es zeigt sich, daß kein wesentlicher Unterschied besteht, ob man die Zahlen entweder entsprechend dem individuell errechneten Volumen, willkürlich für 5 l umrechnet, oder sie unkorrigiert läßt. Nach der Umrechnung ergaben sich keine Änderungen in den Signifikanzen.

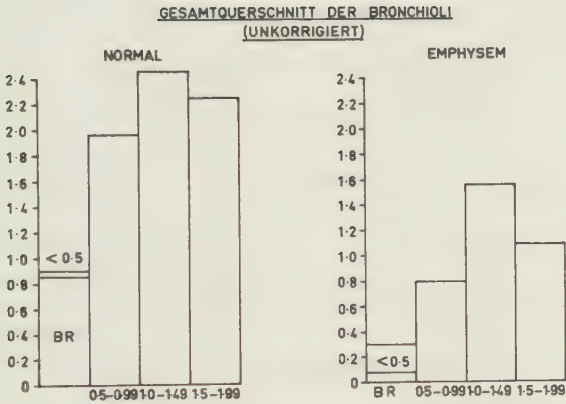
Abb. 4:



Die Flächen der Kreise repräsentieren die Zahl der Bronchioli, die Sektoren den Anteil der verschiedenen Gruppen. Die Ergebnisse ändern sich nach der Korrektur für die verschiedenen Lungenvolumina so geringfügig, daß diese keinerlei Einfluß auf die Signifikanz der Unterschiede hat.

Um die Größe der Querschnitte der Bronchioli zu errechnen, wurden die Durchmesser eines jeden einzelnen Bronchiolus durch 2 dividiert und das Resultat quadriert. Von der Multiplikation mit π wurde Abstand genommen und das Ergebnis in Quadrateinheiten ausgedrückt. (Siehe Abb.5)

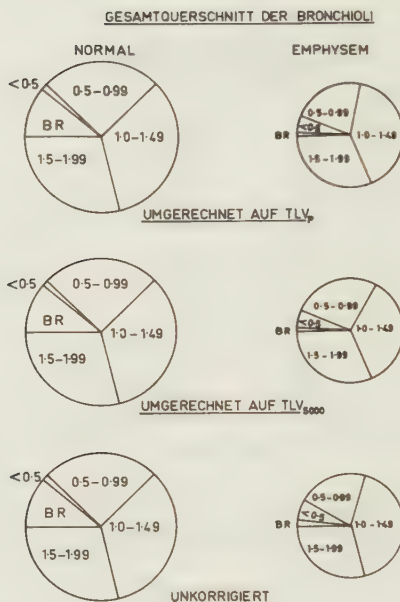
Abb.5:



Die Kolumnen repräsentieren die Gesamtquerschnitte der Bronchioli verschiedener Größe pro Fall in normalen Lungen und im Emphysem. Für RBS wurde ein durchschnittlicher Durchmesser von 0,5 mm angenommen. 25)

Die Gesamtfläche aller Querschnitte sämtlicher Bronchioli ist beim Emphysem signifikant verringert ($p < 0,01$). Dasselbe gilt für die Querschnitte der BR ($p < 0,001$) und der Bronchioli von 0,5-0,99 mm im Durchmesser ($p < 0,05$). Die Fläche der Querschnitte der Bronchioli $< 0,5$ mm im Durchmesser ist beim Emphysem signifikant erhöht ($p < 0,05$), während die Fläche der Bronchioli über 1,0 mm Durchmesser nicht signifikant verringert ist.

Abb.6:



Die Fläche der Kreise stellt die Gesamtfläche der Querschnitte aller Bronchioli, die Sektoren die Anteile der Bronchioli verschiedener Größe dar.

Abb.6 zeigt, daß die Umrechnung auf verschiedene Lungenvolumina das Bild nicht verändert.

Vergleicht man diese Daten mit denen von Weibel²⁵⁾, so fällt auf, daß Weibel den größten Gesamtquerschnitt in den kleinsten Luftwegen gefunden hat. Wie schon früher bemerkt, standen uns für diese Arbeit keine Serienschritte zur Verfügung. Die Wahrscheinlichkeit

ist groß, daß viele Bronchioli quer geschnitten, ihre Durchmesser scheinbar vergrößert und sie fälschlich in eine höhere Kategorie eingestuft worden sind. Dieses gilt für normale und emphysematöse Lungen in gleichem Maße. Es ist daher gerechtfertigt, die beiden Gruppen, da sie in gleicher Weise untersucht worden sind, mit einander zu vergleichen.

Die Lumina waren z.T. mit Schleim verlegt und die Querschnitte dadurch eingeengt. Da die Möglichkeit besteht, daß der Schleim durch die Messungen des Widerstandes, durch die Fixation unter einem konstanten Druck von 25 cm Formalin und durch das Einbetten und Färben der Schnitte geschrumpft oder in die Peripherie gedrückt worden ist, wurde lediglich von 2 Beobachtern unabhängig von einander geschätzt, wieviel Prozent des Lumens mit Schleim verlegt war, und keine exakte Messung vorgenommen (Tab.3). In Tabelle 4 ist die Zahl der Alveolenwände pro mm Umfang der Bronchioli aufgezeichnet. Es besteht eine Überlappung in 2 Fällen. Der Unterschied zwischen normalen und emphysematösen Lungen ist nicht signifikant ($0,1 \overline{p} \overline{0,5}$).

Die durchschnittliche Größe der Lumina und der Wände der Bronchioli zeigt Tabelle 5. Das Verhältnis Größe des Lumen zu Größe der Wand unterscheidet sich in Fällen von Emphysem nicht von normalen Werten. Dies stimmt mit den Ergebnissen von Anderson et al. ¹⁾ überein. Häufig fielen beim Emphysem Ektasien der kleinen Luftwege auf. Dieser Befund wurde auch von Laennec ¹⁴⁾ erhoben.

Diskussion:

Beschreibungen der Morphologie des Emphysems mit Diskussionen über Ätiologie und Pathogenese sind zahlreich. Anderson und Foraker²⁾ untersuchten die Zahl der NRB in normalen und emphysematösen Lungen von Menschen unter 70 Jahren und fanden sie signifikant verringert. Welcher Mechanismus diesem Schwund zugrunde liegt, wissen die Autoren nicht definitiv zu sagen. Sie diskutieren folgende Möglichkeiten:

- 1) Obliteration der kleinen Luftwege als Folge langdauernder Entzündungen
- 2) Dilatation, Ruptur und Inkorporation der kleinen Luftwege in emphysematöse Gebiete.

McLean¹⁷⁾ schreibt, daß am Anfang des Emphysems die Bronchiolitis mit reichlicher Bildung von Schleimpfröpfen steht. Gelingt es dem Patienten nicht, sie auszuhusten, bilden sie den idealen Nährboden für Bakterien und führen zu weiteren Entzündungen, die Luftwege distal des Verschlusses obliterieren. Bereits Laennec¹⁴⁾ schreibt den Schleimpfröpfen eine pathogenetische Bedeutung zu. Bei Patienten mit "trocknem Katarrh" sind, seiner Meinung nach, die feinen Verzweigungen der Bronchien mit Mucus oder mucösen Membranen verschlossen. Dieses Hindernis kann durch die stärkeren inspiratorischen Muskelkräfte überwunden werden, nicht mehr aber in der Expiration, wenn die Muskelkräfte geringer sind. Die Luft ist eingeschlossen, die Ducti alveolares und die Alveolen aufgebläht. Dieser Vorgang wiederholt sich mit jedem Atemzug. Es kommt zu einer Dilatation und schließlich zur Destruktion distal des Verschlusses. Virchow²⁴⁾ kann sich diesen Vorstellungen nicht anschliessen. Er glaubt nicht, daß Gewebe unter dem

Druck in den Alveolen reißt, da er nie Zeichen einer Blutung gesehen hat. Sollte es zu einem Verschuß in den Bronchien oder Bronchioli kommen, würde die Luft resorbiert. Eine Atelektase wäre die Folge, nicht aber die Überblähung. Virchow lehnt auch die Ansicht Rokitanskys¹⁹⁾ ab, daß das Emphysem eine Hypertrophie ist, sondern hält es für einen nekrobiotischen Prozeß, wahrscheinlich auf dem Boden mangelhafter Expiration und anhaltender Retention der Luft. Einige Autoren^{2) 11) 17)} erwähnen, daß chronische Peribronchiolitis zur Verdickung des peribronchiolären Gewebes und zur Veränderung der Luftwege mit anschließender Obliteration führt. In den 4 Fällen, die diesen Untersuchungen zugrunde liegen, konnten keine Anzeichen dafür gefunden werden. Vielmehr wurden Ektasien der kleinen Luftwege gesehen, wie sie schon von Laennec¹⁴⁾ beschrieben worden sind. Wenn die Zahl der Bronchioli kleiner wird, verringert sich auch zwangsläufig die Summe ihrer Querschnitte. Werden die verbleibenden Lumina darüber hinaus noch durch Schleim verlegt, steigt der Widerstand stark an.

Viele Autoren führen den erhöhten Widerstand der kleinen Luftwege auf einen anderen Ventilmechanismus zurück. Dayman⁵⁾ fand, daß in Expiration (bei emphysematösen Lungen stärker als bei normalen) der Widerstand erhöht ist, und führt das auf einen Verlust an Parenchym im Emphysem zurück. Die Bronchioli, die durch den Zug des elastischen Gewebes und durch den negativen Pleuradruck offen gehalten werden, kollabieren, wenn die Alveolenwände zerreißen und der Pleuradruck steigt. Fry et al.⁸⁾ errechneten, daß Bronchioli, die ihren Halt durch die Alveolenwände verloren haben, dann zusammenfallen, wenn die Druckdifferenz zwischen Alveolen und Bronchien, deren Wände

durch Knorpel verstärkt sind, größer wird als der elastische Druck der Lunge.

Koblet et al.¹³⁾ und Kiener et al.¹²⁾ lenkten als erste ihre Aufmerksamkeit auf Stenosen der Bronchien. Bronchoskopisch fanden sie, daß bei einigen Patienten mit Asthma bei verstärktem Expirium ein völliger Bronchialkollaps eintritt.

Wright²⁶⁾ beschreibt Wandatrophien der kleinen und mittleren Bronchien beim Emphysem. Die Wände sind dünn, semitransparent, die Knorpelspannen schmal und manchmal durch Bindegewebe ersetzt. Die Bronchien kollabieren. Wright glaubt, daß die Atrophie der Wände durch eine Erkrankung der Luftwege verursacht worden ist. Es kommt zu einem Ventilmechanismus, der zur Entstehung des Emphysems führt.

Macklem et al.¹⁵⁾ zeigten, daß es beim Emphysem zwei Regionen in den Luftwegen gibt, in denen Stenosen auftreten können. Die erstere liegt in den Bronchien. Erhöhungen des Widerstandes sind hier nur während der Expiration meßbar und stark von der Größe des Atemvolumens abhängig. Die andere ist in den kleinen Luftwegen lokalisiert. Der Widerstand dort ist individuell relativ konstant, ändert sich nicht mit dem Lungenvolumen und ist in Inspirium und Expirium vorhanden.

Vergleicht man diese Befunde mit den Ergebnissen dieser Arbeit, ergeben sich zwei Möglichkeiten zur Erhöhung des peripheren Widerstandes:

- 1) reversibel (Mucus)

- 2) irreversibel (Zahl der kleinen Luftwege und Größe ihrer Querschnitte sind vermindert)

Daß die Zahl der ER beim Emphysem signifikant verringert ist,

erscheint verständlich, denn das Emphysem ist z.T. durch deren Verlust charakterisiert.⁴⁾ Fraglich ist, ob sie sich erweitern, der Destruktion verfallen und in den emphysematösen Gebieten aufgehen, oder ihre Alveolen verlieren, ein Epithel bekommen und dann als Bronchioli terminales imponieren. Die Tatsache, daß die Zahl der Bronchioli terminales beim Emphysem erhöht ist (zwar ist nicht der Unterschied ihrer Zahl signifikant, sondern der Unterschied der Fläche ihrer Querschnitte), spricht für die letztere Hypothese. Dennoch besteht die Möglichkeit, daß aus der nächst größeren Gruppe (0,5-0,99 mm Durchmesser), die signifikant gegenüber der Norm verringert ist, einige Bronchioli sich verkleinert haben und in die nächst kleinere Gruppe gekommen sind.

Wichtiger aber als die Zahl der Luftwege ist ihr Querschnitt, da sich der Widerstand mit der 4. Potenz des Radius ändert. Quadriert man die Fläche der Querschnitte (da diese nur als Quadrate der Radien angegeben und als Quadrateinheit benannt worden sind), wird der Unterschied besonders deutlich. Hinzu kommt die Einengung durch Schleim. Tatsächlich scheint die Ausdehnung der Schleimpfröpfe eine besondere Rolle zu spielen. Vergleicht man in Tabelle 6 die Widerstände mit den Befunden dieser Arbeit, dann zeigt sich, daß im Fall 419 trotz eines großen Querschnittes der Widerstand sehr hoch war. In 22 Bronchioli wurde Schleim gefunden und 7 weitere waren mit Ödem angefüllt. Fall 518 zeichnet sich durch besonders wenige Bronchioli aus, die überdies in besonders starkem Maße mit Ödem angefüllt waren. Die Fälle 456 und 506 sind sich in ihren Ergebnissen sehr ähnlich.

Der Verlust an Alveolen scheint nicht relevant bei der Erhöhung

des Widerstandes zu sein, denn ihre Zahl läuft nicht parallel mit den Ergebnissen physiologischer Messungen. Es ist erklärlich, daß der Verlust der Alveolen nicht signifikant ist, denn nicht nur die Zahl der Alveolen, sondern auch die der Bronchioli wird geringer. Ein signifikanter Unterschied ist daher erst in extremen Fällen zu erwarten oder dort, wo der Schwund der Alveolen ohne deutlichen Verlust der Bronchioli vor sich geht, wie es beim "familiären Emphysem" der Fall zu sein scheint.

Während der Untersuchungen fiel ein Fall durch seine besonderen Befunde auf: Trotz schwersten Emphysems war die Zahl der Bronchioli normal, die Zahl der Alveolen per mm Umfang sehr niedrig und Schleimpfropfe kaum vorhanden. Die makroskopische Untersuchung der Lunge hatte bei einem Mann von nur 36 Jahren ein schwerstes panlobuläres Emphysem ergeben. Das geringe Alter zusammen mit einem solch ausgeprägten, rein panlobulären Emphysem ist pathognomonisch für ein familiäres Emphysem²⁰⁾. Leider ist zu Lebzeiten des Patienten der Alpha₁-Antitrypsintiter nicht bestimmt worden. Untersuchungen an seinen Eltern, Geschwistern und anderen Familienmitgliedern werden aber post mortem zu der Diagnose führen können, da diese Krankheit rezessiv nach den Mendelschen Gesetzen vererbt wird. Obwohl klinisch diese Patienten von anderen Emphysematikern nicht zu unterscheiden sind, wenn man von dem frühen Beginn der Krankheit und dem geringen Alpha₁-Antitrypsintiter absieht, sind die morphologischen Unterschiede ausgeprägt. In den 4 Fällen der Literatur^{20) 21) 7)}, über die pathologische Untersuchungen vorliegen, wurde immer ein reines und schweres panlobuläres Emphysem gefunden. Es besteht daher der Verdacht, daß dieser Erkrankung eine andere

Ätiologie und Pathogenese zugrunde liegt als dem "einfachen" Emphysem. Daher wurde dieser Fall nicht in die Ergebnisse dieser Arbeit mit einbezogen. Die restlichen Fälle zeigten keinen Anhalt für Emphysem mit Alpha₁-Antitrypsinmangel.

Zusammenfassung:

In Lungen mit Emphysem wurde eine starke Erhöhung des Widerstandes in den kleinen Luftwegen gemessen.

Der Grund dafür scheint eine Verminderung der Zahl der Bronchioli zu sein, die mit einer Verringerung des Gesamtquerschnittes dieser Strukturen einhergeht.

Darüber hinaus ist das verbleibende Lumen oft mit Schleim und Ödem ausgefüllt, was den Widerstand weiter erhöht. Die Zahl der Alveolenwände pro mm Umfang der Luftwege war nicht signifikant verringert.

Die häufig beschriebene Erscheinung, daß beim Emphysem das peribronchioläre Gewebe durch chronische Entzündungen verdickt ist und es dadurch zu einer Einengung des Lumen kommen kann, wurde in den vorliegenden Fällen nicht beobachtet. Vielmehr wurden Ektasien gesehen.

Tabelle 1

Patient	Geschlecht	Alter (Jahre)	Größe (m)	Lungenvolumina		Todesursache
				Soll-	Ist- Wert (in Liter)	
316	männl.	52	1,80	7,81	8,00	Myocardinfarkt
350	"	19	1,60	6,26	4,42	"
430	"	47	1,60	5,78	6,13	Multiple Sklerose
438	weibl.	31	1,50	4,50	2,78	Trauma
776	männl.	63	1,65	6,04	6,37	"
419	"	73	1,67	6,08	4,46	Emphysem
456	"	56	1,65	6,16	3,86	Schlaganfall
506	"	70	1,82	7,71	8,59	Emphysem
518	weibl.	57	1,62	5,28	5,68	Myocardinfarkt

Tabelle 2

Patient	11) Periph. Reid- Widerst. Index cm H ₂ O/ l/sec.	18) Emphysem	6) %	22) Thurlbeck- Index	25) MLI %	25) ISA %	25) Patholog. Veränd.d. Lunge
316	0,31	0,48	∠ 1	0	111	104	keine
350	0,16	0,36	∠ 1	0	87	109	"
430	0,14	0,47	∠ 1	0	102	103	"
438	0,19	0,43	∠ 1	0	89	94	"
776	0,08	0,39	∠ 1	0	90	119	"
419	7,50	0,54	87,3	17	146	66	Gem. Emphysem
456	1,67	0,59	95,3	18	154	59	" "
506	1,55	0,38	60,9	14	106	113	Centrilob. Emphysem
518	2,42	0,41	51,4	14	125	84	Gem. Emphysem

Tabelle 3

Normal	Zahl und Ausmaß der Schleimpfröpfe			
	Keine	< 25 %	25-75 %	> 75 %
316	41	-	-	-
350	58	1	-	1
430	33	9	-	-
438	50	3	-	-
776	35	-	-	-
<u>Emphysem</u>				
419	8	13	5	4
456	10	6	2	7
506	5	4	2	3
518	11	3	3	-

Zahl und Ausmaß der Schleimpfröpfe ist in emphysematösen Lungen stark vergrößert gegenüber der Norm.

Tabelle 4

Zahl der Alveolenwände/mm Umfang

Normal		Emphysem	
316	= 6,10		
350	= 7,99	419	= 2,27
430	= 5,46	456	= 4,39
438	= 4,36	506	= 2,88
776	= <u>4,33</u>	518	= <u>4,73</u>
$\bar{x}$	= 5,64	$\bar{x}$	= 3,56

$$p > 0,05$$

Die Zahl der Alveolenwände pro mm Umfang eines Bronchiolus ist in Fällen mit schwerem Emphysem nicht signifikant verringert.

Tabelle 5

Patient	$< 0,5$	0,5-0,99	1,0 -1,49	1,5-1,99	durchschnittl. Verhältnis/Fall
316	77/74	284/190	438/279	888/344	1,66
350	45/20	150/58	556/215	-	2,64
430	48/74	174/113	658/284	-	2,18
438	-	147/81	726/374	629/250	2,16
776	-	262/116	439/204	764/322	2,26
					$\bar{x} = 2,18$
419	100/49	233/118	542/151	732/103	4,01
456	46/46	197/141	743/133	-	2,55
506	128/240	270/108	464/236	1275/514	2,04
518	94/58	218/46	634/162	990/431	2,76
					$\bar{x} = 2,84$

Die Relation der Wandstärke zu der Größe des Lumens, eingeteilt nach der Größe der Bronchioli. In der letzten Sparte ist der Durchschnittswert pro Fall angegeben.

Tabelle 6

Patient	P.Widerst. +	Zahl der Bronchioli	Größe der Quer- schnitte ++	Zahl der Alveolen +++	Mucus	Ödem
316	0,31	41	7,24	6,10	0	6
350	0,16	60	6,30	7,99	2	0
430	0,14	42	8,15	5,46	9	4
438	0,19	53	11,18	4,36	3	11
776	0,08	35	7,18	4,33	0	2
419	7,5	30	5,22	2,27	22	7
456	1,67	25	3,06	4,39	15	5
506	1,55	14	3,64	2,88	9	4
518	2,42	17	3,13	4,73	6	9

+ Periphere Widerstand angegeben in $\text{cm H}_2\text{O/Liter/Sekunde}$ ¹¹⁾

++ angegeben in Quadrateinheiten

+++ Zahl der Alveolenwände pro mm Umfang eines Bronchiolus

Vergleich des peripheren Widerstandes mit Zahl und Querschnitt der Bronchioli, mit Verlegung durch Schleim oder Ödem und mit der Zahl der Alveolenwände pro mm Umfang.

Literaturverzeichnis

- 1) Anderson, A.E. : Relative Dimensions of Bronchioles
Foraker, A.G. and Parenchymal Spaces in Lungs
from Normal Subjects and Emphyse-
matous Patients
Amer. J. Med. 32, 218-226, (1962)
- 2) Anderson, A.E. : Population of Non Respiratory Bron-
Foraker, A.G. chioli in Pulmonary Emphysema
Arch. Path. 83, 286-292, (1967)
- 3) Bates, D.V. : Respiratory Function in Disease
Christie, R.V. W.B. Saunders Company, Philadelphia
& London, (1965)
- 4) Ciba Guest Symposium : Terminology, Definitions and
Classification of Chronic Pulmonary
Emphysema and Related Conditions
Thorax 14, 286-299, (1959)
- 5) Dayman, H. : Mechanics of Airflow in Health and in
Emphysema
J.clin.Invest. 30, 1175-1190, (1951)
- 6) Dunnill, M.S. : Quantitative Methods in the Study
of Pulmonary Pathology
Thorax 17, 320-328, (1962)
- 7) Eriksson, S. : Studies in Alpha₁ Antitrypsin Deficiency
Acta med.scand.supp. 432, 1-85, (1965)
- 8) Fry, D.L. : The Mechanics of Pulmonary Ventilation
Ebert, R.V. in Normal Subjects and in Patients
Stead, W.W. with Emphysema
Brown, C.C. Amer. J. Med. 16, 80-97, (1954)
- 9) Heard, B.E. : Pathology of Pulmonary Emphysema
Amer. Rev. resp. Dis. 32, 792-799,
(1960)
- 10) Heard, B.E. : A Pathological Study of Emphysema of
the Lung with Chronic Bronchitis
Thorax 13, 136-149, (1958)

- 11) Hogg, J.C. : Site and Nature of Airway Obstruction
Macklem, P.T. in Chronic Obstructive Lung Disease.
Thurlbeck, W.M. New Engl. J. Med. In Vorbereitung
- 12) Kiener, M. : Zur Pathologie des stenosierenden Bron-
chialkollapses mit Lungenemphysem
Koblet, H. Schw. med.Wschr. 87, 660-663, (1957)
Wyss, F.
- 13) Koblet, H. : Das klinische und funktionelle Bild des
genuinen Bronchialkollapses mit Lungen-
emphysem
Wyss, F. Helv. med. Acta 23, 553-560, (1956)
- 14) Laennec, R.T.H. : A Treatise on Mediate Auscultation and
on Diseases of the Lungs and Heart
Herausgegeben von Theophilus Herbert
Verlag H. Bailliere (London)
J.B. Bailliere (Paris)
Librairie De L'Academie De Medicine 1846
- 15) Macklem, P.T. : Bronchial Pressure Measurements in
Fraser, R.G. Emphysema and Bronchitis
Brown, W.G. J. clin. Invest. 44, 897-905, (1965)
- 16) Macklem, P.T. : Resistance of Central and Peripheral
Head, J. Airways Measured by Retrograde Catheter.
J. appl. Physiol. 22, 395-401, (1967)
- 17) McLean, K.H. : The Pathogenesis of Pulmonary Emphysema.
Amer. J. Med. 25, 62-74, (1958)
- 18) Reid, L. : Measurements of the Bronchial Mucus
Gland Layer: A Diagnostic Yardstick
in Chronic Bronchitis
Thorax 15, 132-141, (1960)
- 19) v. Rokitsansky, C. : Lehrbuch der pathologischen Anatomie
Bd. 111, Verlag Wilhelm Braumüller,
Wien 1861
- 20) Schleusener, A. : Familial Emphysema: A Case Report.
Talamo, R.C. Amer. Rev. resp. Dis. 98, 692-696,
Paré, J.A.P. (1963)
Thurlbeck, W.M.

- 21) Talamo, R.C. : Familial Emphysema and Alpha₁Anti-
Blennerhasset, J.B. trypsin Deficiency
Austen, K.F. New Engl.J.Med. 275, 1301-1304, (1966)
- 22) Thurlbeck, W.M. : Measurements of Pulmonary Emphysema.
Amer.Rev.resp.Dis. 95, 752-762, (1967)
- 23) Thurlbeck, W.M. : The Internal Surface Area of Non-
emphysematous Lungs
Amer.Rev.resp.Dis. 95, 765-773, (1967)
- 24) Virchow, R. : Emphysema pulmonum
Berl.klin.Wschr. 25, 1-6, (1888)
- 25) Weibel, E.R. : Morphometry of the Human Lung
Springer Verlag Berlin - Göttingen -
Heidelberg, (1963)
New York Academic, (1963)
- 26) Wright, R.R. : Bronchial Atrophy and Collapse in
Chronic Pulmonary Emphysema
Amer.J.Path. 37, 63-71, (1960)
-

An dieser Stelle möchte ich Herrn Professor
r. T h u r l b e c k danken, daß er mir die Anregung
und die Möglichkeit gab, die Untersuchungen für diese
Arbeit durchzuführen.

Ferner danke ich Herrn Dr. J. C. H o g g , daß er mir
die Ergebnisse seiner Untersuchungen noch vor deren
Veröffentlichung überließ, und Miss Anne W i l l i a m -
s o n für ihren Rat in Fragen der Statistik.

Die Untersuchungen für diese Arbeit wurden durch ein
Stipendium des "Medical Research Council of Canada"
ermöglicht.

Lebenslauf

Am 25.12.1939 wurde ich als zweite Tochter des Chemikers Dr. Gunther Teschner und seiner Ehefrau Katharina geb. Knappe in Berlin-Wilmersdorf geboren.

Nach Evakuierung und Flucht war ich bei Kriegsende in Niedersachsen, wo ich ab 1946 die Volksschulen in Faßberg/Kr. Celle und Ebstorf/Kr. Uelzen besuchte. 1950 kam ich auf die Oberschule für Mädchen in Goslar/Harz, wo ich 1960 das Abitur ablegte.

Vom Sommersemester 1960 ab studierte ich an der Freien Universität Berlin Medizin und bestand dort im Wintersemester 1965/66 das Staatsexamen.

Seit Mai 1966 bin ich mit dem wissenschaftlichen Assistenten Dr. med. Horst Schleusener verheiratet.

Vom 1.7. bis 31.10.1966 war ich in der Chirurgischen Abteilung und vom 1.11. bis 31.12.1966 in der Inneren Abteilung des Krankenhauses Hohengatow als Medizinalassistentin tätig.

Im Januar 1967 ging ich für ein Jahr als Research Fellow an das Pathologische Institut der McGill University (Montreal/Kanada).

Zur Zeit bin ich wieder als Medizinalassistentin in der Inneren Abteilung des Krankenhauses Hohengatow tätig.

